

I linfomi in HIV nell'era dei farmaci antiretrovirali: l'esperienza di un centro italiano

HIV-associated lymphomas in the HAART era: a single centre experience

Crescenza Pasciolla¹, Mario Delia¹, Armando Leone², Raffaele Dell'Acqua², Gioacchino Angarano², Giorgina Specchia¹

¹U.O. Ematologia con Trapianto - Università di Bari

²Clinica di Malattie Infettive - Università di Bari

Autore per la corrispondenza:

Mario Delia

U.O. Ematologia con Trapianto
Dipartimento dell'Emergenza
e dei Trapianti di Organi
Policlinico di Bari
Piazza G. Cesare, 11
70124 Bari, Italia
mario.delia@policlinico.ba.it

Keywords:

Lymphomas, HIV, therapy

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2016; 1(4): 78-82

DOI: 10.19198/JHA31419

Riassunto

L'introduzione della terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) ha modificato la storia naturale dei pazienti HIV-positivi e l'outcome dei pazienti con linfoma associato a HIV. In particolare modo, la combinazione della HAART con la chemioterapia antineoplastica ha consentito di raggiungere risultati, in termini di risposta al trattamento e di sopravvivenza, ormai paragonabili alla popolazione linfomatosa HIV negativa. Abbiamo riportato la nostra esperienza nel trattamento di 12 pazienti affetti da linfoma di Hodgkin (LH, 6 casi) e da linfoma di Burkitt (LB, 6 casi). Tutti i pazienti erano sotto HAART o l'avevano cominciata al momento della diagnosi di malattia ematologica. La percentuale di risposta era del 100% e del 67% per i pazienti affetti da LH e LB, rispettivamente. A 120 mesi la sopravvivenza complessiva (OS) era del 66%, con un tendenziale beneficio in termini di sopravvivenza a favore dei pazienti affetti da LH (LH-OS 84% vs LB-OS 45%). I nostri dati sembrano confermare il beneficio ottenuto dalla combinazione della HAART con la chemioterapia antineoplastica allo scopo di conformare l'esito della popolazione linfomatosa HIV+ a quella HIV-.

Abstract

Combined highly active anti-retroviral therapy (HAART) with protease and reverse transcriptase inhibitors has modified the natural history of opportunistic infections and neoplasms in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. In particular, HIV-associated lymphoma patients seem to benefit from the combined approach of HAART and antineoplastic treatment. We analyzed the outcome of 12 HIV-associated lymphomas: 6 Hodgkin lymphomas (HL) and 6 Burkitt lymphoma (BL). All patients were receiving or commenced HAART when hematological disease was diagnosed. The response rate to treatment was 100% for HL and 66% for BL. At 120 months, the overall survival (OS) was 66%; with a trend in favor of patients with HL (OS: 84%) if compared with BL ones (OS: 45%). Our data seem to confirm the value of therapeutic approach in these patients, in order to obtain the outcome result as in the HIV-negative lymphoma patients population.

Introduzione

L'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ha cambiato la storia naturale dell'infezione da HIV, aumentando il tempo di sopravvivenza e riducendo la mortalità AIDS correlata, ma rendendo ancor più rilevante il peso delle patologie neoplastiche che sono diventate una delle principali cause di morte nei soggetti HIV positivi (1-4). I dati suggeriscono che, in pazienti con una più alta conta di CD4 (>350cell/mm³) sia la morbilità che la mortalità vanno correlate a condizioni non-AIDS, sia nei

pazienti ART naive che negli adulti sieronegativi (5). Il ruolo dell'HIV nella patologia neoplastica è sostanzialmente ascrivibile alla immunodepressione, con conseguente predisposizione alla comparsa di tumori virus-associati, tra cui linfomi (associati ad Epstein-Barr Virus, EBV), sarcomi (Human Herpesvirus 8, HHV8) e carcinomi della cervice uterina (Human Papillomavirus, HPV) (6). La cART infatti, seppure sia in grado di garantire un efficace controllo virologico, non restaura completamente il danno immunitario indotto dal virus; dunque, la persisten-

za di uno stato infiammatorio sistemico e costante, si associa ad un alterato pattern immunologico che è alla base dell'insorgenza dei linfomi in questi pazienti (7,8).

L'incidenza di Linfomi non-Hodgkin (LnH) è nettamente superiore nella popolazione HIV positiva rispetto alla popolazione generale (9,10). Utilizzando i dati ottenuti dai registri tumori in aree selezionate degli Stati Uniti, Cote et al. (11) hanno dimostrato che il rischio relativo di sviluppare un linfoma entro 3 anni da una diagnosi di AIDS è di 165 volte superiore rispetto alle persone senza AIDS. Lo stesso studio ha anche dimostrato che l'aumento del rischio variava da 652 volte per i linfomi ad alto grado di malignità come il Linfoma Immunoblastico, a 261 volte per il linfoma di Burkitt (LB), a 113 volte per i linfomi di grado intermedio, a 14 volte per i linfomi a basso grado. L'infezione da HIV aumenta anche il rischio di malattia di Hodgkin, anche se in misura minore: gli studi epidemiologici indicano che gli individui affetti da HIV hanno un rischio da 8 a 10 volte aumento di sviluppare linfoma di Hodgkin (LH) (13,14).

La disponibilità di una terapia antiretrovirale dotata di efficacia viro-immunologica e clinica ha reso razionale la sua associazione con la terapia antitumorale. I progressi ottenuti in questo campo negli ultimi anni sono rilevanti e in differenti studi la combinazione di cART e chemioterapia si è dimostrata fattibile ed efficace sulla risposta della chemioterapia antineoplastica e sulla sopravvivenza a lungo termine (15-17). L'associazione con la cART infatti, migliorando la dismielopoiesi indotta da HIV e riducendo l'incidenza delle complicanze infettive della malattia, ha consentito la somministrazione di dosi standard di chemioterapia e il conseguente successo terapeutico in questo sottogruppo di pazienti.

La terapia dei linfomi HIV-correlati deve ritenersi, in ogni caso, il risultato composito delle valutazioni ematologiche ed infettivologiche ad un tempo.

Cruciale appare l'interpretazione clinica pre-trattamento antineoplastico che dipenderà da un lato dalla valutazione dei parametri viro-immunologici, dello stato di progressione clinica della malattia/HIV e delle sue implicazioni infettive e dall'altro dalla neoplasia con le sue peculiarità biologico-cliniche. Riportiamo di seguito l'esperienza del nostro centro (Università-Policlinico di Bari), analizzando la casistica di 12 pazienti HIV-positivi con diagnosi di Linfoma.

	Linfoma di Burkitt N=6	Linfoma di Hodgkin N=6
Età in anni, mediana (IQR)	44 (37-51)	31.5 (24-37)
Sesso, n (%)		
• M	5 (83)	4 (66)
• F	1 (17)	2 (34)
Etnia, n (%)		
Caucasica	6 (100)	6 (100)
CD4+ (cell/mm3), mediana (IQR)	256 (86-406)	315 (183-476)
Carica virale (cp/mm3), mediana (IQR)	28200 (20-492500)	20 (20- 47750)
Coinvolgimento SNC, n (%)	1 (17)	1 (17)
EBV-DNA nel liquor, n (%)	3 (50)	1 (17)
Precedente cART, n (%)	2 (33)	5 (83)
Fattore di rischio HIV, n (%)		
• Sessuale	5 (83)	3 (50)
• TD	1 (17)	3 (50)
Tempo tra diagnosi di HIV e di linfoma (mesi), mediana (IQR)	22 (0 - 103)	120 (79 - 201)

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

Pazienti e metodi

Sono stati analizzati i dati relativi a 12 pazienti HIV-positivi con diagnosi di Linfoma non-Hodgkin e Linfomi di Hodgkin afferenti al nostro centro dal febbraio 1987 all'aprile 2015.

Nel nostro gruppo di pazienti (*Tabella 1*), 6 pazienti presentavano diagnosi di LnH (tutti con istologia di Burkitt) e 6 erano LH (5 LH varietà classica e 1 LH a cellularità mista). L'età mediana alla diagnosi di Linfoma era di 44 anni per i LB e 38 anni per il gruppo dei LH. Tutti i pazienti erano di etnia caucasica, nel gruppo LB 5 pazienti erano di sesso maschile e uno di sesso femminile, mentre nel gruppo LH 4 pazienti erano di sesso maschile e 2 di sesso femminile. I pazienti sono stati sottoposti a puntura lombare al momento della diagnosi di Linfoma a prescindere dalla evidenza di localizzazione del sistema nervoso centrale alla Risonanza Magnetica Cerebrale. In contemporanea su liquor e sangue periferico si è proceduto alla ricerca e alla quantificazione dell'EBV-DNA con tecnica di Real Time PCR.

I pazienti con LB sono stati trattati con chemioterapia antineoplastica intensiva secondo schema CO-DOX-M (Ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina, metotrexate in dose elevata, CODOX-M)), mentre i pazienti con LH sono stati tutti trattati con chemio-

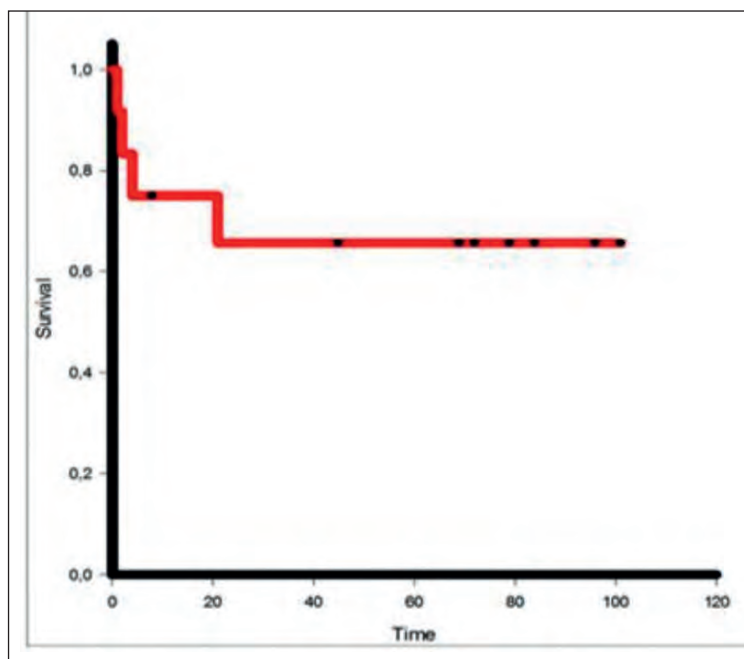


Figura 1. Curva di sopravvivenza dei 12 pazienti con LH e LB.

terapia secondo schema ABVD (Adriamicina-Bleomicina-Vinblastina-Dacarbazina, 4 cicli).

Il tasso di sopravvivenza complessiva (Overall Survival, OS) è stato calcolato utilizzando il metodo di Kaplan-Meier e la stima della differenza tra gruppi, in univariata, è stata calcolata utilizzando il Log Rank test (significatività statistica per $p < 0.05$).

Risultati

La conta di cellule CD4 nei 12 pazienti presentava una mediana di 256.5 cell/mm³ (IQR 132.0-437.5) mentre la mediana della carica virale risultava pari a 1200 cp/mm³ (IQR 20-96000).

Analizzando i due gruppi separatamente, la mediana della conta delle cellule CD4+ nel gruppo LB era pari a 256.0 cell/mm³ (IQR 86.0-406.0), invece nel gruppo LH la mediana di cellule CD4+ era pari a 315.0 cell/mm³ (IQR 183.0-476.0); la carica virale del primo gruppo era pari a 28200 cp/mm³ (IQR 20-492500), mentre la mediana di carica virale era pari a 20cp/mm³ nel gruppo LH (IQR 20-47750). Tutti i 12 pazienti, al momento della chemioterapia, avevano già iniziato terapia antiretrovirale; di questi, 6 avevano una carica virale non rilevabile da un tempo mediano di 35.5 mesi (IQR 5.8-63.8) e presentavano una mediana di cellule CD4+ pari a 355.0 cell/mm³ (IQR 208.8-475.5) al momento della diagnosi di Linfoma.

L'EBV-DNA è stato rilevato nel liquido cefalorachidiano di 4 pazienti (3 affetti da LB e 1 con LH) e in 2 di questi pazienti è stato dimostrato un coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) da parte delle cellule neoplastiche (positività alla RMN oppure riscontro di cellule linfomatose in citofluorimetria). Il tasso di risposta era del 100% e del 66% per i pazienti affetti da LH (2 in IV e 4 in III stadio) e da LB (tutti IV stadio), rispettivamente. Nell'intero gruppo di pazienti, 4 sono deceduti e 8 risultano vivi, al follow-up di 120 mesi. Le cause di mortalità erano attribuibili a malattia ematologica non responder o progressiva in 2 casi e ad infezione opportunistica in malattia ematologica responder nei rimanenti 2 casi. La mediana di sopravvivenza per il gruppo di pazienti affetti da LB e LH era di 14 e 75 mesi, rispettivamente. A 120 mesi, il tasso di OS globale è risultato pari al 66%, con LB-OS e LH-OS di 45 e 84% (Log rank test $p=0.238$) (Figura 2).

Discussione e conclusioni

La disponibilità della cART ha reso i pazienti HIV-positivi sempre più assimilabili alla popolazione generale. In epoca cART infatti sono stati completamente abbandonati i regimi a dosi ridotte e questo ha contribuito al miglioramento della sopravvivenza legata al recupero della riserva midollare, alla riduzione della morbilità per infezioni opportunistiche, all'aumento del tasso di remissioni complete e all'aumento della durata delle risposte alla chemioterapia, sia in termini di sopravvivenza libera da malattia che di sopravvivenza libera da progressione (18). Il recupero immunologico indotto dalla cART gioca un ruolo chiave nel miglioramento della prognosi, come ampiamente dimostrato in letteratura. Già nel 2003, uno studio di coorte multicentrico tedesco che coinvolgeva 203 pazienti aveva dimostrato che la risposta alla terapia cART, definita come conta del numero di cellule CD4 superiore a 100 cell/mm³ e/o una carica virale <500 copie/mL durante i primi 2 anni successivi alla diagnosi di linfoma, era una variabile indipendentemente associata ad una migliore sopravvivenza di questi pazienti. Inoltre lo studio aveva dimostrato che i pazienti trattati con cART avevano una maggiore probabilità di ottenere una remissione completa (CR) (71% vs 48%; $p=0.006$) e i pazienti che rispondevano alla cART avevano un tasso di CR più elevato rispetto a quelli che non avevano risposto alla terapia cART (77% vs 50%; $p=0.09$). In accordo con la letteratura, anche nella no-

stra casistica il gruppo di pazienti LB presentava un quadro immuno-virologico più compromesso rispetto al gruppo LH e conseguentemente un maggior tasso di mortalità; questo dato sembrerebbe trovare giustificazione nel fatto che, la diagnosi di LB essendo AIDS-defining, si è presentata al momento della diagnosi di infezione, invece la diagnosi di LH, non essendo AIDS-defining, si è presentata nel corso della storia di malattia, quando i pazienti erano già in terapia cART (avevano effettuato la cART da una media di 85 mesi versus i 43 mesi del gruppo LB). Infatti la mediana in mesi dell'intervallo intercorso tra la diagnosi di HIV e la diagnosi di linfoma è risultata pari a 22 mesi (IQR 0-103) nel gruppo LB e 120 mesi (IQR 79-201) nel gruppo LH. Lo studio randomizzato dell'European Intergroup Study (19), aveva già confermato in modo inequivocabile il ruolo prognostico della cART sulla sopravvivenza insieme agli altri fattori prognostici che sono risultati lo score di HIV e lo score strettamente ematologico, l' "age adjusted-International Prognostic Index" (aa-IPI)(20). Possiamo dunque concludere che, anche alla luce della nostra esperienza, la cART è terapia fondamentale per la prognosi dei pazienti HIV-positivi con malattia linfomatosa, assicurando nei pazienti trattati con chemioterapia un beneficio sulla risposta anti-tumorale e sulla sopravvivenza. Una risposta viro-immunologica efficace alla cART infatti ha dimostrato di poter predire una aumentata risposta alla chemioterapia ed una prolungata sopravvivenza. Per tale motivo, la cART è raccomandata in associazione alla chemioterapia di prima linea ed eventualmente alla chemioterapia di salvataggio, in tutti i casi di LH e LB-HIV con potenziale trattabilità del tumore.

Infine, un altro dato rilevante emerso dai nostri casi è la correlazione tra l'outcome dei pazienti e la positività liquorale dell'EBV-DNA: dei 4 pazienti con liquor positivo per EBV-DNA, 3 sono deceduti. Questo dato sottolinea l'importanza della ricerca dell'EBV-DNA (21,22) su liquor nella fase pre-trattamento anche in assenza di un coinvolgimento radiologico o citologico del SNC: tale dato potrebbe essere preso in

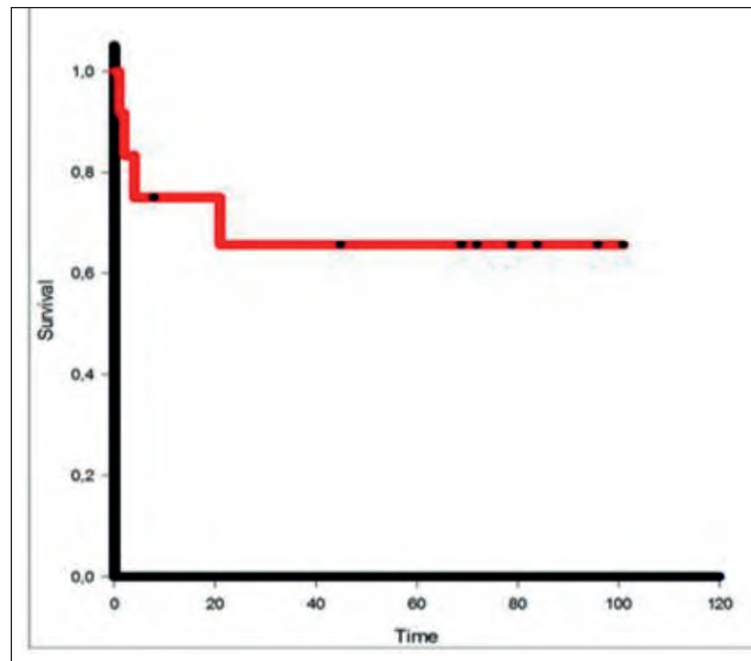


Figura 2. Curva di sopravvivenza per tipo di linfoma: A, linfoma di Hodgkin; B: linfoma di Burkitt.

considerazione nella stratificazione prognostica unitamente agli altri fattori di rischio.

Concludendo, considerato il repentino miglioramento nella prognosi dei pazienti con infezione da HIV, con il conseguente aumento della sopravvivenza di pazienti con un sistema immunitario ancora non 'integralmente' ricostituito, appare evidente che l'ulteriore aumento atteso del numero di casi di linfomi tenderà inevitabilmente a garantire, in centri specializzati, ogni sforzo nella direzione dell'approccio curativo di questi pazienti in termini di miglioramento dell'offerta terapeutica. Sempre più attuale emerge la possibilità di applicare, in Centri Specializzati, anche nei pazienti con infezione da HIV, le procedure auto-trapiantologiche (23) con chemioterapie antineoplastiche ad alte dosi e re-infusione di cellule staminali ematopoietiche nel tentativo di azzerare il "gap" esistente tra la malattia neoplastica insorta nei soggetti sieropositivi se confrontata con la popolazione generale. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Palella FJ, Delaney K, Moorman A et al. *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection.* HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
2. Mocro A, Vella S, Beneld T et al. *Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1.* EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1725-30.
3. D'Arminio Monforte A, Sabin C, Phillips A et al. *The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy.* *Arch Intern Med* 2005; 165: 416-23.

4. Guaraldi G, Cossarizza A, Franceschi C, et al. *Life expectancy in the immune recovery era: the evolving scenario of the HIV epidemic in northern Italy.* J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 65:175-81
5. Lodwick R, Porter K, Sabin CA, et al. *Age- and sex- specific death rates in ART-naïve patients with CD4 count above 350 /mm³ compared with the general population.* 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 3–6 2008; Boston, USA.
6. Bonnet F, Lewden C, May T, et al. *Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus- infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy.* Cancer 2004 15; 101: 317- 24.
7. Desai S, Landay A. *Early immune senescence in HIV disease.* Curr HIV/AIDS Rep 2010; 7: 4-10.
8. Dubé M, Saler F. *Inflammation and complications of HIV disease.* J Infect Dis 2010; 201: 1783-5.
9. Calabresi A, Ferraresi A, Festa A, et al. *Incidence of AIDS-defining cancers and virus-related and nonvirus-related non-AIDS-defining cancers among HIV- infected patients compared with the general population in a large health district of Northern Italy, 1999-2009.* HIV Med 2013; 14: 481–90.
10. Gotti D, Danesi M, Calabresi A, et al. *Clinical characteristics, incidence, and risk factors of HIV- related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy.* AIDS Patient Care STDS 2013; 27: 259–65.
11. Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, et al. *Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden.* AIDS/Cancer Study Group. Int J Cancer 1997; 73: 645– 50.
12. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. *Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy.* AIDS 2001; 15: 1483-91.
13. Grulich AE, Wan X, Law MG, et al. *B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS.* AIDS 2000; 2: 133–40.
14. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, et al. *Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults.* JAMA 2001; 13: 1736 –45.
15. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, et al. *Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma.* Cancer 2001; 91: 15.
16. Tam HK, Zhang ZF, Jacobson LP, et al. *Effect of highly active antiretroviral therapy on survival among HIV-infected men with Kaposi sarcoma or non-Hodgkin lymphoma.* Int J Cancer 2002; 98: 916-22.
17. Gérard L, Galicier L, Boulanger E, et al. *Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy.* AIDS 2003; 17: 81-7.
18. Diamond C, Taylor TH, Im T, Miradi M, Anton-Culver H. *Improved survival and chemotherapy response among patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma receiving highly active antiretroviral therapy.* Hematol Oncol 2006; 24: 139-45.
19. Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, et al. *Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma.* AIDS 2003; 10: 1521–9.
20. Mounier N, Spina M, Gabarre J, et al. *AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy.* Blood 2006; 107: 3832-40.
21. Bibas M, Antinori A. *EBV and HIV-Related Lymphoma.* Mediterr J Hematol Infect Dis 2009; 1: e2009032.
22. Carbone A, Gloghini A, Larocca LM, et al. *Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease derives from post-germinal center B cells.* Blood 1999; 93: 2319–26.
23. Re A, Cattaneo C, Skert C, et al. *Stem cell mobilization in HIV seropositive patients with lymphoma.* Haematologica 2013; 98: 1762-8.